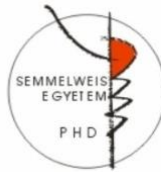


Fej-nyak tumoros megbetegedésekhez társult
trombocitózis vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Szilasi Zsuzsanna

Semmelweis Egyetem
Rácz Károly Klinikai orvostudományok Doktori
Iskola



Témavezető: Dr. habil. Baranyai Zsolt Ph.D., klinikai
főorvos

Hivatalos bírálók:

Dr. habil. Csanády Miklós Ph.D., egyetemi docens

Dr. Dános Kornél, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke:

Dr. habil. Németh Zsolt Ph.D., tanszékvezető egyetemi
docens

Szigorlati bizottság tagjai:

Dr. Dohán Erzsébet Orsolya, Ph.D., klinikai főorvos,
főiskolai docens

Dr. Sztanó Balázs, Ph.D., klinikai adjunktus

Budapest
2021

Bevezetés

Évente kb. 700 ezer beteget diagnosztizálnak világszerte fej-nyaki laphámrákkal (HNSCC), a betegek öt éves túlélése 50% körüli. A betegség incidenciája nő, a diagnózist gyakran előrehaladott stádiumban állítják fel, és a túlélési adatok igen kedvezőtlenek, ezért ezen daganatok ellátása komoly kihívást jelent. A hazánkban tapasztalt magas mortalitás egyik oka, hogy a betegek többsége csak előrehaladott stádiumban kerül felfedezésre.

A különböző kezelési modalitások és azok kombinálásának optimális megválasztásában sokat segítenek a prognosztikai faktorok. A malignus tumorok a vérlemezkék számát és funkcióját is befolyásolják. Trombocitózisban gyakoribb az áttétképződés, rövidebb a túlélés, de ennek patomechanizmusa jelenleg csak részben ismert. A vérlemezkék rosszindulatú betegségekben betöltött szerepe három folyamaton alapszik:

1. A vérlemezkék fokozzák a tumor növekedését és az angiogenezist azáltal, hogy proangiogenetikus citokineket szecernálnak.

2. A trombociták az áttétképződésben úgy vesznek részt, hogy a keringő tumorsejteket beborítva védik ezeket a mechanikus károsodásoktól és a szervezet immunválaszától.

3. Az egyik legújabb elmélet szerint a folyamat paraneoplasztikus útvonalon alapszik, amelynek kiinduló pontja, hogy a daganat a szérumban interleukin-6-szintjének emelkedését okozza, ami a máj trombopoetin elválasztásának fokozásával növeli a megakariocitózist.

A paraneoplasztikus trombocitózis többféle szolid tumor mellett megjelenhet és gyakran alacsonyabb túléléssel jár. Történtek ilyen irányú vizsgálatok fej-nyaki rákok esetében is.

Többen beszámoltak arról, hogy a neutrofilek ténylegesen elősegíthetik a daganatnövekedést és a metasztázis képződést, illetve gátolhatják a limfocita aktivitást, és ezzel csökkenthetik a daganatellenes immunválaszt. Ezen megfigyelések alapján felmerül, hogy a daganatos betegek

perifériás vérében lévő neutrofil-limfocita arány (NLR) összefügghet a daganat növekedésével.

Számos gyulladáskeltő mediátorról (különösen az IL-1, IL-3, és IL-6) ismert, hogy serkenti a megakaryocita proliferációt. Emellett a szisztémás gyulladás gátló immunológiai mediátorok felszabadulásával is jár, amik csökkentik a limfocita funkciót. Ezért merült fel annak a lehetősége, hogy a vérlemezke-limfocita arány (PLR) jó prognosztikai indexe lesz a tumoroknak.

Célkitűzések

Az egyik legnagyobb kihívás a biomarkerek kutatása során, hogy olyan stabil biomolekulákat találjunk, amik rutinszerűen, olcsón, ismételhető módon mérhetőek könnyen hozzáférhető mintákban.

Tanulmányunk során hosszú utánkövetéssel, különféle stádiumú szájüregi, garat- és gégedaganatban szenvedő betegek kezelés előtti vérlemezkeszámának, NLR és PLR értékének prognosztikai jelentőségét vizsgáltuk. Preoperatív laborértékeket, terápiás eljárásokat és utánkövetési adatokat dolgoztunk fel. Kíváncsiak voltunk

arra, hogy a vérlemezkeszám, az NLR és PLR értékek milyen módon befolyásolják a túlélést.

Módszerek

Vizsgálatunkban retrospektív módon az Uzsoki utcai Kórház és a Magyar Honvédség Egészségügyi Központ 2000 és 2014 között kezelt, különféle stádiumú primer szájüregi, garat- és gégetumoros kórképben szenvedő betegeinek a klinikai adatait elemeztük. Vizsgálatomba szövettanilag igazolt planocelluláris karcinóma miatt kezelt betegeket válogattunk be. A kezelés előtt legfeljebb egy hónappal készült laboratóriumi eredményeket elemeztük. A kizárás kritériumai a következők voltak: távoli áttét megléte, műtét utáni reziduális tumor, szinkron egyéb tumor, gyulladásos állapotok (faringokután sipoly, pneumónia, sebgyulladás, tályog, epehólyag gyulladás, branül gyulladás, endocarditis, húgyúti fertőzés, Crohn-betegség, colitis ulcerosa stb.), trombembóliás szövődmények (mélyvénás trombózis, tüdőembólia, szívinfarktus) és szteroid terápia. A trombocita aggregáció gátló gyógyszert kapó betegeknél ez a kezelés a műtét

miatt felfüggesztésre került. A stádium meghatározást az American Joint Committee on Cancer 7-ik TNM beosztása alapján végeztük. A teljes túlélés (OS) a kezelés időpontjától bármely okból bekövetkező halálozásig, illetve az utolsó észlelés dátumáig terjedt. A betegségmentes túlélést (DFS) pedig a kezelés időpontjától a recidíva észlelésének időpontjáig számoltuk. A túlélési adatokat a Belügyminisztérium népegyenlívántartó adatbázisából lekérdezett információk alapján pontosítottuk. A tumorspecifikus halálozás elemzése során azon betegek halálozását cenzoráltuk, akiknél nem a tumoros betegséget jelölte meg a kezelőorvos a halál okaként.

Statisztikai módszerek: A populáció jellemzőit leíró módszerekkel elemeztük, a normál eloszlású adatokat átlaggal és szórással, a nem normál eloszlású adatokat a mediánnal és interkvartilis tartománnyal jellemeztük. A betegek alcsoportjai közötti összefüggést keresztábra módszerrel és nemparametrikus tesztekkel (Wilcoxon rank-sum teszt, Kruskal-Wallis próba) vizsgáltuk. A folytonos PLR és NLR változók és a betegek alcsoportjai közötti összefüggést a nem normál eloszlásra való

tekintettel a nemparametrikus Mann-Whitney U, illetve Kruskal-Wallis próbával vizsgáltuk. A vérlemezkeszám, a PLR és az NLR küszöbértéke alatti és feletti betegek túlélését a log-rank teszt segítségével elemeztük, és Kaplan-Meier túlélési függvénnyel ábrázoltuk. A következő folyamat során határoztuk meg az optimális vérlemezke cut-off értéket: logisztikus regresszió modelleket alkalmaztunk, függő változóként 3 éves túlélési státusszal, és cut-off értékekkel a teljes vérlemezke tarományból 10-re kerekítve. Kiszámítottuk minden cut-off értékre a receiver operating characteristic (ROC) görbe alatti területet (area under the ROC - AUROC), és a legnagyobb ROC alatti terület alapján választottuk ki az optimális cut-off-ot. Ezzel a módszerrel 300 G/l-t választottunk optimális cut-off értéknek. A PLR és NLR küszöb meghatározása hasonló módszerrel történt: ebben az esetben az 5 éves túlélés meghatározására a PLR és NLR értékeket 1-re és 0.1-re kerekítve számoltuk ki a ROC görbe alatti területet. Az optimális küszöbértékek, amik a leghatékonyabban különítik el a betegeket az 5 éves halálozás alapján, az AUROC csúcsok szerint meghatározva 107 volt a PLR, és 3,9 az NLR esetében.

Az 5 éves teljes túlélést és betegségmentes túlélést többváltozós Cox-arányos kockázat-regresszió modellekkel elemeztük, a vélemezskéket, PLR-t és NLR-t folytonos és kategóriás diszkrét változókként kezelve. A többkategóriás diszkrét változók együttes hatását a Wald teszttel vizsgáltuk. A Cox modellek érvényességének feltételeit: az arányos kockázatot (proportional hazard) a Grambsch & Terna score teszttel, a modellek illeszkedését (goodness of fit) 4 rizikó-kvartilis tartományban a May & Hosmer teszttel ellenőriztük. Minden számítást Stata 14.2 statisztikai programmal végeztünk.

Eredmények

A vélemezkeszám és a teljes túlélés adatai 312, míg a betegségmentes túlélés számolásához szükséges információ 299 betegnél volt ismert (95,8%). Az átlag életkor (\pm SD) 57 év volt (8,6); a betegek 21,8%-a (N=68) volt nő. A medián utánkövetési idő 42,9 hónap volt (4,9-161,0), és 134-en hunytak el az utánkövetés során (42,9%). 31 esetben (23,3%) nem a tumor volt a közvetlen

halálok. 132 (42,3%) betegnél lépett fel recidíva. A medián túlélés 88,6 hónap (95% CI: 71,8-124,2), és a medián betegségmentes túlélés 67,6 hónap (95% CI: 37,8-87,0) volt.

A tumor lokalizációk a következők voltak: algarat, szájgarat, szájüreg, szub-/szupraglottisz, hangszalagok, valamint multiplex lokalizáció.

226 páciensnél (72,4%) műtét volt a primer kezelés, sugárkezelés és kemoterápia 46 betegnél (14,7%), és sugárkezelés 40 esetben (12,8%). Összesen 266 (85,3%), 125 (40,1%) és 111 (35,6%) beteg kapott műtétet, kemoterápiát és sugárkezelést.

A vérlemezkeszám jobbra ferde eloszlást mutatott (ferdeség: 0,652, $p < 0,001$). A medián vérlemezkeszám 265 G/l volt, az interkvartilis terjedelem 116 volt (25-75th percentilek: 206,5-322,5). A vérlemezkeszám eltért a T és N státusztól, a TNM stádiumtól és a primer tumor lokalizációjától függően ($p=0,015$, $p < 0,001$, $p=0,031$, $p=0,025$).

A betegek medián túlélése < 300 G/l vagy ≥ 300 G/l vérlemezkeszámmal 98,7 hónap (95% CI: 80,7-124,4), és

35,4 hónap (95%CI: 30,9-∞) volt. A különbség szignifikáns volt (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=7,20$, $p=0,007$).

A medián betegségmentes túlélés 78,5 (46,8-94,4) és 35,5 (17,5-∞) hónap volt a <300 G/l vagy ≥ 300 G/l vérlemezkeszámmal. A különbség nem volt szignifikáns (log-rank teszt $\chi^2_{(df=1)}=1,70$, $p=0,192$).

A vérlemezkeszám az 5 éves teljes túlélés szignifikáns előrejelzője volt a Cox-arányos kockázat-regresszió analízissel, miután korra, nemre, tumor stádiumra és grade-re, valamint fehér- és vörösvérsejtszámra igazítottuk a modellt. A kockázat arány (HR) 1,003 (95%CI: 1,000-1,005, $p=0,027$) volt. A kontroll változók közül a férfi nem és az előrehaladott tumor státusz (3-4-es stádium) függött össze szignifikáns halálozási kockázat emelkedéssel. A tumor elhelyezkedése nem befolyásolta az 5 éves túlélést (Wald teszt $\chi^2_{(5)}=3,63$, $p=0,603$). A teljes modell valószínűséghányados próbája szignifikánsnak bizonyult ($\chi^2_{(17)}=49,40$, $p<0,0001$). Az arányos kockázat feltételezés teljesült, és a modell illeszkedése megfelelő volt.

300 G/l-es vérlemezkeszám cut-off értéket használva az eredmények hasonlóak voltak, mint a vérlemezkeszámot

folytonos változóként használó elemzésekben. Az emelkedett vérlemezkeszám közel kétszeres 5 éves halálozási kockázattal járt. A férfi nem és az előrehaladott tumor stádium emelkedett, míg a magasabb vörösvérsejtszám csökkent 5 éves halálozási kockázattal járt. A tumor elhelyezkedése ebben a modellben sem befolyásolta az 5 éves túlélést (Wald teszt $\chi_{(5)}^2=3,61$, $p=0,607$). A 300 G/l fölötti vérlemezkeszám nem befolyásolta szignifikánsan a tumor recidívát. A többváltozós Cox regresszió nem mutatott összefüggést a betegségmentes túlélés és a modellben folytonos változóként szereplő vérlemezkeszám között ($p=0,373$). Az arányos kockázati feltételezés teljesült, míg a szignifikáns illeszkedési teszt gyenge modell illeszkedésre utalt a betegségmentes túlélés bináris és folytonos Cox-regresszió analízisét illetően.

Az NLR és PLR prognózist befolyásoló szerepének vizsgálatkor, tekintettel arra, hogy esetenként eltérő volt a klinikai adatok hozzáférhetősége, különféle túlélési adatokkal kellett dolgoznunk. Ennek megfelelően teljes, betegség-specifikus és betegségmentes túlélést elemeztünk 156, 150 és 149 beteg hozzáférhető adatai

alapján. Az átlag életkor 58,1 év volt (\pm SD: 8,7); a betegek 19,9%-a volt nő. A medián utánkövetési idő 36 hónap volt, a legrövidebb 4,9 és a leghosszabb 161 hónap volt. 63 beteg halt meg a vizsgálat során, közülük 43-an a malignus betegségben. 72 betegnél lépett fel recidíva. A medián túlélés 124,4 hónap volt (95% CI 71,6- ∞), míg a medián betegségmentes túlélés 78,5 hónap (95% CI 33,5- ∞).

Az NLR és a PLR is jobbra ferde eloszlást mutatott. A medián PLR 113 volt (IQR: 84,5 to 160), és értéke a betegek 53,9%-ánál érte el vagy haladta meg a 107-es küszöböt. A medián NLR 2,8 volt (IQR: 2,1 to 3,8), a betegek 20,5%-ának volt a 3,9-es küszöbvel megegyező vagy azt meghaladó NLR értéke - utóbbi csak küszöb feletti PLR értékkel együtt volt csak megfigyelhető. A PLR a betegek 33,3%-ában volt emelkedett, és 46,2%-ban volt sem az NLR, sem a PLR emelkedett. A demográfiai paramétereket és a betegség jellemzőit figyelembe véve, csak a tumor stádiummal (Kruskal-Wallis test $p < 0,001$, and $p = 0,004$) és a primer tumor kiterjedésével mutatott a PLR és az NLR érték szignifikáns összefüggést. A vörösvérsejtszám (medián: 4,57; IQR: 4,31 to 4,93) nem

korrelált sem a PLR-rel ($r=-0,019$, $p=0,811$), sem az NLR-rel ($r=-0,023$, $p=0,770$). A vérlemezkeszám (medián: 270 G/L; IQR: 220,5 to 333) mérsékelt korrelációt mutatott a PLR ($r=0,680$, $p<0,001$), és gyenge korrelációt az NLR értékekkel ($r=0,227$, $p=0,004$). A betegeket három részre osztottuk a primer kezelési modalitás alapján, azaz elsődlegesen sebészi kezelésben, radiokemoterápiában és radioterápiában részesült betegek csoportjait hoztuk létre. Az elsődleges és másodlagos kezeléseket együttesen figyelembe véve, 136 beteg esett át műtéten, 65 beteget kezeltek kemoterápiával, és 49-et sugárkezeléssel.

A betegeket a tumor kiindulási helye alapján végzett csoportosítás után is vizsgáltam. A koreloszlás, a tumor stádium, a küszöb feletti PLR értékkel bíró betegek megoszlása és az 5 éves túlélés szignifikánsan különbözött a különféle tumor lokalizációkban. A küszöb feletti PLR értékkel rendelkező betegek aránya az algarati tumorban szenvedőknél volt a legmagasabb (71,7%), a legkisebb pedig szájgarati tumorok esetén (25,0%).

5 éves periódus alatt, a 107-es küszöb alatti PLR mellett a betegek 24,6%-a halt meg, míg a $PLR \geq 107$ értékkel bíró betegek között a halálozási arány 46,4% volt - e között a

két csoport között a különbség szignifikáns volt (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=8,14$, $p=0,004$). 5 év alatt, a tumor recidíva 37,1%-ban fordult elő küszöb alatti PLR-rel rendelkező betegeknél, és 52,2%-ban küszöb feletti PLR értéknél. A különbség a két csoport között szignifikáns volt a betegségmentes túlélést (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=4,03$, $p=0,045$), és a tumorspecifikus túlélést (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=6,89$, $p=0,009$) illetően is.

A 3,9-es küszöb alatti NLR értékkel bíró betegek halálozási aránya 32,3% volt, míg $NLR \geq 3,9$ esetében a betegek 56,5%-a halt meg. Az 5 éves recidíva arány 43,0% volt az előbbi, és 55,2% az utóbbi csoportban; a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=2,21$, $p=0,138$). Ezzel ellentétben a tumorspecifikus túlélésben statisztikailag szignifikáns különbség volt megfigyelhető a két csoport között (log-rank test $\chi^2_{(df=1)}=7,43$, $p=0,006$).

A PLR és NLR értékek kombinációja és az 5 éves mortalitás közti összefüggést is tanulmányoztuk. A betegeket a következő három csoportba lehetett beosztani:

1) Mind az NLR, mind a PLR magasabb, mint a küszöb,

2) csak a PLR magasabb a küszöbnél, és 3) mind az NLR, mind a PLR alacsonyabb a küszöbnél. Szignifikáns különbséget találtunk a három csoport között a teljes túlélésben (log-rank test $\chi^2_{(df=2)}=12,78$, $p=0,002$), és a tumorspecifikus túlélésben (log-rank test $\chi^2_{(df=2)}=9,92$, $p=0,007$). Azonban a betegségmentes túlélés nem különbözött szignifikánsan ezen három csoport között (log-rank test $\chi^2_{(df=2)}=4,45$, $p=0,108$). Az 5 éves túlélés esélye azon pácienseknél volt a legmagasabb, ahol mind az NLR és mind a PLR érték a küszöb alatt volt, és ott volt a legalacsonyabb, ahol mindkét arány emelkedett volt.

Az 5 éves mortalitást, tumorspecifikus mortalitást és betegségmentes túlélést multivariáns Cox-regresszióval elemeztük, a PLR és NLR hatását külön és együttesen is független változókként alkalmazva. A kor, nem, tumor stádium, differenciáltsági fok, kiindulási régió, vörösvérsejtszám és trombocitózis voltak a kontroll változók. A kohortban küszöb feletti NLR érték csak emelkedett PLR értékkel együtt fordult elő, ezért az izoláltan emelkedett NLR vizsgálata nem volt lehetséges. A tumorspecifikus mortalitásra tervezett modellekben az arányos kockázat feltételezés nem teljesült, emiatt ezek

koeficiensei korlátozottan érvényesek. A kontroll változók közül a férfi nem és az előrehaladott tumorstádium mutattak összefüggést a fokozott halálozási rizikóval. Mindemellett a tumor recidíva valószínűsége szignifikánsan korrelált a férfi nemmel és a tumor differenciáltsági fokával. Fordított volt az összefüggés a vörösvérsejtszám és a mortalitási rizikó és recidíva között - azaz az emelkedett vörösvérsejtszám alacsonyabb halálozási és tumor recidíva kockázattal járt. A T stádium kiterjedtségére kontrollált modellekben - a TNM stádium helyett vagy azzal kombináltan elemezve - a teljes túlélést illetően az eredmények nem változtak. A vérlemezkeszámot folytonos kontroll változóként használó modellek szintén nem befolyásolták az NLR teljes túlélésre gyakorolt negatív prognosztikai hatását. Azonban a tumorspecifikus mortalitás modelljének koeficiensei nem bizonyultak stabilnak a kontroll változókra történt igazítást követően, és az NLR érték elvesztette szignifikanciáját, miután a T stádiumot kontroll változóként alkalmaztuk.

Következtetések

Emelkedett trombocitaszám mellett szignifikánsan rosszabb túlélést észleltem ($p=0,007$). Ez az összefüggés még akkor is fennállt, amikor multivariáns analízissel a nemre, korra, stádiumra, differenciáltsági fokra, lokalizációra, valamint fehér- és vörösvérsejtszámra korrigáltuk az elemzést ($p=0,027$). A különféle anatómiai lokalizációkban eltérő mértékben észleltem 300 G/l feletti vérlemezkeszámot (algarat: 43,6%, sub-/supraglottis: 35,8%, szájüreg: 35,7%, hangszalag: 22,5%, szájgarat: 19%, multiplex: 50%), azonban ez nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést ($p=0,603$).

Az 5 éves túlélés tekintetében a küszöb alatti és feletti PLR értékkel rendelkező csoport között a különbség statisztikailag szignifikáns volt ($p=0,004$), és ugyanezt találtuk a betegségmentes ($p=0,045$) és tumorspecifikus túlélésnél is ($p=0,009$). Az NLR-t illetően a különbség a tumorspecifikus túlélést illetően szignifikáns volt ($p=0,06$). A multivariáns elemzés szerint a küszöb feletti NLR érték a teljes ($p=0,002$) és tumorspecifikus mortalitás fokozott rizikójával jár ($p=0,007$).

A férfi nem magasabb 5 éves mortalitással függött össze, bár az eredmény nem volt szignifikáns.

Saját vizsgálatunkkal is igazoltuk, hogy a fej-nyaki daganatok esetében hasznos prognosztikai faktornak tűnik a tumorhoz társult vérlemezkeszám. A trombocitaszám eltérő az egyes lokalizációkban, de eredményeink szerint ez nem befolyásolja a túlélést. A vérlemezkeszám olcsón, egyszerűen mérhető, a mérés könnyen ismételhető, emellett daganatos betegeknél rutinszerűen vizsgált paraméter. Tumoros páciensek esetében érdemes nagyobb figyelmet fordítani emelkedett szintjének.

A betegeink adatai alapján meghatározott 3,9-es küszöb feletti NLR érték az 5 éves túlélés független rizikófaktorának tekinthető a fej-nyaki régió rosszindulatú daganatainál. Az NLR szorosan korrelált mind a primer tumor méretével, mind a malignus betegség stádiumával. Továbbá a küszöb feletti NLR érték a primer tumor kiterjedésére, a rosszindulatú betegség stádiumára, demográfiai paraméterekre és a betegség egyéb jellemzőire kontrollált modellekben is fokozott kockázatot jelent a teljes túlélést illetően. A jövőben emiatt javasoljuk az NLR-t, mint az 5 éves teljes túlélés

rizikófaktorát alkalmazni a rutin klinikai gyakorlatban. Azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést az NLR és a betegségmentes túlélés között, illetve ez a korreláció nem volt konzisztens a tumorspecifikus túlélés tekintetében sem. Mindemellett kívánatos lenne egy átfogó tanulmány elvégzése a témában egyéb lokalizációjú fej-nyaki laphámrákok (pl. pajzsmirigy vagy nyálmirigyek) vizsgálatával.

Főbb megállapításaink:

1. A vérlemezkeszám az 5 éves teljes túlélés független, szignifikáns előrejelzője.
2. Az emelkedett vörösvérsejtszám csökkent 5 éves halálozási kockázattal jár, de a vérlemezkeszám ettől független prognosztikai faktor.
3. A különféle anatómiai lokalizációkban eltérnek a vérlemezkeszámok, de ez nem befolyásolja a túlélést.
4. A magasabb vérlemezkeszám mellett a férfi nem emelkedett 5 éves mortalitással függ össze, bár az összefüggés nem szignifikáns.

5. Az emelkedett PLR szignifikánsan rosszabb 5 éves teljes és betegségmentes túléléssel és tumorspecifikus mortalitással jár.
6. 3,9-es küszöb feletti NLR esetében a tumorspecifikus mortalitás emelkedése szignifikáns.
7. Többváltozós elemzésünk szerint a küszöb feletti NLR érték az 5 éves túlélés független rizikófaktorának tekinthető.
8. Az 5 éves túlélés akkor a legmagasabb, amikor sem a PLR, sem az NLR nem haladja meg a küszöbértéket.
9. A túlélési arány akkor a legalacsonyabb, ha mind az NLR és PLR emelkedett.
10. Nincs szignifikáns kapcsolat az elsődleges kezelési modalitás és a terápiát megelőző NLR és PLR értékek között.
11. Nincs szignifikáns különbség az NLR és a tumor különböző kiindulási helyei között.
12. A küszöb feletti PLR értékkel bíró betegek aránya szignifikánsan különbözik a primer területek szerint: a legmagasabb az algarati, és legalacsonyabb a szájgarati tumoroknál.

Saját publikációk jegyzéke

Szilasi Zs, Jósa V, Zrubka Zs, Mezei T, Vass T, Merkel K, Helfferich F, Baranyai Zs. (2020) Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios as prognostic markers of survival in patients with head and neck tumours—Results of a retrospective multicentric study. *Int J Environ Res Public Health*, 17(5): 1742. IF: 3,364

Szilasi Zs, Jósa V, Zrubka Zs, Mezei T, Merkel K, Helfferich F, Baranyai Zs. (2021) A magasabb vérlemezkeszám mint a fej-nyak tumoros betegek túléléssel kapcsolatos esetleges prognosztikai faktora. *Orv Hetil.* 162(17): 676-682. IF: 0,54